

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Wellbutrin® XL
cloridrato de bupropiona

APRESENTAÇÕES

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada contém 150 mg ou 300 mg de cloridrato de bupropiona, apresentados em embalagens contendo 7 ou 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Wellbutrin® XL** 150 mg contém:

cloridrato de bupropiona.....150 mg

Excipientes* q.s.p.1 comprimido

*álcool polivinílico, beenato de glicerila, etilcelulose, povidona, macrogol, eudragit L-30 D-55, dióxido de silício, citrato de trietila, álcool etílico, álcool isopropílico, tinta de impressão preta (verniz shellac, álcool isopropílico, óxido de ferro preto, álcool n-butílico, propileno glicol e hidróxido de amônia) e água purificada**.

**removida durante o processo

Cada comprimido de **Wellbutrin® XL** 300 mg contém:

cloridrato de bupropiona.....300 mg

Excipientes* q.s.p.1 comprimido

*álcool polivinílico, beenato de glicerila, etilcelulose, povidona, macrogol, eudragit L-30 D-55, dióxido de silício, citrato de trietila, álcool etílico, álcool isopropílico, tinta de impressão preta (verniz shellac, álcool isopropílico, óxido de ferro preto, álcool n-butílico, propileno glicol e hidróxido de amônia) e água purificada**.

**removida durante o processo

USO ORAL

USO ADULTO

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Wellbutrin® XL é indicado no tratamento de episódios depressivos maiores ou na prevenção de recaídas e recorrências de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a tolerabilidade da **Wellbutrin® XL** foram examinadas em sete estudos duplo-cegos.

Em um dos dois estudos idênticos de dose flexível (WXL101497, n = 576), **Wellbutrin® XL** (150-300 mg/dia) foi significativamente superior ao placebo no parâmetro primário, com mudanças da pontuação total da linha de base MADRS (Escala de Montgomery-Asberg para depressão) (p = 0,006). Efeitos estatisticamente significativos também foram encontrados em uma série de objetivos secundários, incluindo resposta e remissão na MADRS, gravidade e melhora global no CGI, *Sheehan Disability Scale*, MEI e Q-LES-Q. A eficácia de **Wellbutrin® XL** neste estudo foi muito semelhante ao comparador ativo, venlafaxina. No segundo estudo (AK130939, n = 591), **Wellbutrin® XL** não apresentou diferenças significativas do placebo para o parâmetro primário, para mudanças da pontuação total da linha de base MADRS (p = 0,146), embora efeitos estatisticamente significativos tenham sido observados para venlafaxina (p <0,001 versus placebo). [1, 2]

Wellbutrin® XL mostrou ser benéfico em pacientes idosos em um desenho de estudo placebo-controlado desenhado com dose flexível (AK130940, n = 420), conduzido durante o intervalo de dose 150-300 mg/dia. Efeitos estatisticamente significativos foram mostrados para respostas a MADRS, melhora global CGI, *Sheehan Disability Scale*, MEI e Q-LES-Q, embora apenas uma tendência tenha sido observada no parâmetro primário, para mudanças da pontuação total da linha de base MADRS (p = 0,085). [3]

Dois estudos controlados envolvendo placebo e escitalopram (AK130926, n=424 e AK130927, n=425) foram conduzidos em adultos no intervalo de dose de 300 mg/dia- 450 mg/dia. Após oito semanas de tratamento, os pacientes fazendo uso de **Wellbutrin® XL** apresentaram, em cada estudo, disfunção no orgasmo significativamente inferior que os pacientes tratados com escitalopram (p = 0,014 e p <0,001 versus escitalopram), embora a significância estatística para a **Wellbutrin® XL versus** placebo não tenha sido mostrada em nenhum estudo sobre o parâmetro copríncipal e sobre a mudança na pontuação total da linha de base HAMD (p = 0,179 e p = 0,184 versus placebo, respectivamente). **Wellbutrin® XL** separou do placebo em uma série de objetivos secundários: alteração a partir da randomização na escala Hospital Anxiety and Depression, taxas de remissão aferidas pela HAMD-17 no estudo 1; e variação média no CGI-S a partir da randomização e taxas de resposta no CGI-I no estudo 2. [4]

Em um estudo de oito semanas com pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e redução dos níveis de prazer, interesse e energia (AK130931, n = 274), o grupo fazendo uso de **Wellbutrin® XL** apresentou melhora estatisticamente significativa sobre o placebo para o parâmetro primário, a mudança da linha de base na escala de autorresposta IDS escala nominal (p = 0,018). Também foi mostrada significância estatística numa série de objetivos secundários, incluindo a avaliação clínica da IDS, CGI gravidade da doença e melhora. [5]

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

Em um estudo ativo controlado de 12 semanas de **Wellbutrin® XL** (300-450 mg/dia) *versus* venlafaxina em pacientes adultos com TDM (WXL100368, n = 348), **Wellbutrin® XL** mostrou impacto significativamente menos negativo sobre o funcionamento sexual (o parâmetro primário; p = 0,005) e uma eficácia global semelhante à da venlafaxina. **Wellbutrin® XL** e venlafaxina são comparáveis conforme a avaliação da pontuação total HAMD-17, no item de humor depressivo, na sub-escala de melancolia do Bech, taxas de resposta HAMD-17 e mudança a partir da randomização no CGI-S. A significância estatística a favor de **Wellbutrin® XL versus** venlafaxina mostrou-se para a proporção de pacientes que alcançaram a remissão na HAMD e resposta na CGI-I. [6]

[1] GlaxoSmithKline internal document
HM/2005/00250/00 (Study WXL101497)

[2] GlaxoSmithKline internal document
HM/2005/00248/00 (Study AK130939)

[3] GlaxoSmithKline internal document
HM2005/00249/00 (Study AK130940)

[4] Clayton AH, Croft H, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, Modell JG. Bupropion XL compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:736-746

[5] Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD, Wightman DS, Modell JG. Extended-release bupropion for major depressive disorder with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67:865-873

[6] Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Krishen A, Modell JG. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability. *Journal of Neuropsychopharmacology*, 2006;26(5):482-8

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

A bupropiona é um inibidor seletivo da recaptação neuronal de catecolaminas (norepinefrina e dopamina), com efeito mínimo na recaptação de indolaminas (serotonina) e que não inibe a monoaminoxidase (MAO). O mecanismo exato de ação da bupropiona, assim como o de muitos antidepressivos, é desconhecido. Presume-se que o mecanismo de ação da bupropiona seja mediado por mecanismos noradrenérgicos e/ou dopaminérgicos.

Em estudo com voluntários sadios, não foi observado efeito clinicamente significativo sobre o intervalo QTcF, após o intervalo de 14 dias de administração (para atingir a dosagem de equilíbrio), ao se comparar os comprimidos de liberação prolongada (450 mg/dia) com o placebo.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral da bupropiona a voluntários sadios, os picos de concentração plasmática são alcançados após aproximadamente cinco horas. A bupropiona e seus metabólitos apresentam cinética linear após administração crônica de 150 a 300 mg, diariamente.

Não existem alterações significativas na absorção da bupropiona quando administrada com alimentos.

Distribuição

A bupropiona é largamente distribuída, com volume aparente de distribuição de aproximadamente 2.000 litros. A bupropiona e a hidroxibupropiona se ligam moderadamente às proteínas plasmáticas (84% e 77%, respectivamente). A extensão da ligação do metabólito treidrobupropiona às proteínas é aproximadamente metade da observada com a bupropiona.

Metabolismo

A bupropiona é extensivamente metabolizada em humanos. Três metabólitos farmacologicamente ativos da bupropiona foram identificados no plasma: a hidroxibupropiona e os isômeros aminoálcool, treidrobupropiona e eritroidrobupropiona. Estes metabólitos podem ter importância clínica quando suas concentrações plasmáticas são altas ou maiores que as da bupropiona.

A eritroidrobupropiona não pôde ser medida no plasma após uma dose única de **Wellbutrin® XL**. Os metabólitos ativos são posteriormente metabolizados em metabólitos inativos e excretados na urina.

Estudos *in vitro* demonstram que a bupropiona é metabolizada em seus principais metabólitos ativos primariamente pelo CYP2B6, e que o sistema enzimático citocromo P450 não está envolvido na formação da treidrobupropiona (ver Interações Medicamentosas).

A bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores competitivos, relativamente fracos, da isoenzima CYP2D6, com valores de K_i de 21 e 13,3 μ M, respectivamente. Em voluntários que metabolizam largamente pela isoenzima CYP2D6, a administração concomitante de bupropiona e desipramina resultou em aumento da Concentração máxima (C_{max}) e da área sob a curva (ASC) da desipramina de duas e cinco vezes, respectivamente. Este efeito tende a permanecer por pelo menos sete dias após a última dose de bupropiona. Uma vez que a bupropiona não é metabolizada pela via CYP2D6, a desipramina não afeta a farmacocinética da bupropiona. Recomenda-se cuidado quando **Wellbutrin® XL** é administrado com substratos da via CYP2D6 (ver Interações Medicamentosas).

Em animais, a bupropiona demonstrou induzir seu próprio metabolismo após administração subcrônica. Em humanos, não existem evidências de indução enzimática da bupropiona e hidroxibupropiona em voluntários ou pacientes recebendo as doses recomendadas de bupropiona por 10 a 45 dias.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

Concentrações plasmáticas máximas de hidroxibupropiona são, aproximadamente, 10 vezes o nível de pico do fármaco no estado estacionário. Os tempos para as concentrações máximas para a eritroidrobupropiona e metabólitos treoidrobupropiona são semelhantes aos metabólitos da hidroxibupropiona.

Em humanos, as concentrações plasmáticas do pico de hidroxibupropiona ocorrem cerca de 7 horas após a administração de bupropiona de liberação prolongada.

Em um estudo com voluntários saudáveis, ritonavir, numa dose de 100 mg duas vezes ao dia, reduziu a ASC e a $C_{máx}$ de bupropiona em 22% e 21%, respectivamente. A ASC e a $C_{máx}$ dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 0 a 44%. Em um segundo estudo com voluntários saudáveis, ritonavir, numa dose de 600 mg duas vezes por dia, diminuiu a ASC e a $C_{máx}$ da bupropiona em 66% e 62%, respectivamente. A ASC e a $C_{máx}$ de metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 42 e 78%, respectivamente.

Em outro estudo com voluntários saudáveis, lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, diminuíram a ASC e a $C_{máx}$ da bupropiona em 57%. A ASC e a $C_{máx}$ da hidroxibupropiona foram reduzidas em 50% e 31%, respectivamente.

Eliminação

Após administração oral de 200 mg de bupropiona marcada com C14 em humanos, 87% e 10% da dose radiomarcada foram eliminados na urina e nas fezes, respectivamente. A fração da dose oral de bupropiona excretada inalterada foi de apenas 0,5%, um dado que está de acordo com o extenso metabolismo da bupropiona. Menos de 10% da dose radiomarcada foi encontrada na urina, como metabólito ativo.

Após administração oral, o *clearance* médio aparente da bupropiona é, aproximadamente, 200 litros/hora, e a meia-vida de eliminação média da bupropiona é de cerca de 20 horas.

A meia-vida de eliminação da hidroxibupropiona é de, aproximadamente, 20 horas, e a área sob a curva da concentração plasmática da droga versus tempo (ASC), no estado de equilíbrio, é cerca de 17 vezes a da bupropiona. As meias-vidas de eliminação da treoidrobupropiona e da eritroidrobupropiona são mais longas (37 e 33 horas, respectivamente), e os valores da área sob a curva, no estado de equilíbrio, são 8 e 1,6 vezes maiores do que os valores da bupropiona, respectivamente. O estado de equilíbrio para a bupropiona e seus metabólitos é alcançado dentro de oito dias.

O revestimento insolúvel do comprimido de liberação prolongada pode permanecer intacto durante o trânsito gastrointestinal e ser eliminado nas fezes.

Pacientes com insuficiência renal

A eliminação da bupropiona e dos seus principais metabólitos pode ser reduzida em pacientes com insuficiência renal (ver Advertências e Precauções). Em indivíduos com danos renais moderados a graves ou insuficiência renal, a exposição à bupropiona e/ou seus metabólitos foi aumentada.

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética da bupropiona e dos seus metabólitos ativos não foi estatisticamente diferente em pacientes com cirrose leve a moderada, quando comparada a voluntários sadios. Entretanto, uma variação maior foi observada entre pacientes, individualmente. Em pacientes com cirrose hepática grave, a $C_{máx}$ e a área sob a curva (ASC) da bupropiona foram significativamente aumentadas (diferença média de, aproximadamente, 70% e três vezes, respectivamente) e mais variáveis, quando comparadas aos valores de voluntários sadios. O tempo de meia-vida também foi aumentado em, aproximadamente, 40%. Para os metabólitos, a $C_{máx}$ média foi menor (em aproximadamente 30 a 70%), a área sob a curva (ASC) média tendeu a ser maior (em aproximadamente 30 a 50%), o $T_{máx}$ médio foi retardado (em aproximadamente 20 horas) e as meias-vidas foram aumentadas (aproximadamente duas a quatro vezes), quando comparados aos valores encontrados em voluntários sadios (ver Advertências e Precauções).

Pacientes idosos

Estudos farmacocinéticos em idosos têm demonstrado resultados variáveis. Um estudo com dose única revelou parâmetros similares entre idosos e adultos jovens. Outro estudo farmacocinético, de dose única e múltipla, sugeriu maior acúmulo da bupropiona e dos seus metabólitos nestes pacientes. A experiência clínica não identificou diferenças na tolerabilidade à bupropiona entre idosos e pacientes mais jovens. Entretanto, uma maior sensibilidade a este agente por acúmulo ou por outras patologias sistêmicas associadas não pode ser descartada neste grupo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Wellbutrin® XL é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à bupropiona ou a qualquer componente da fórmula.

A bupropiona é contraindicada em pacientes com diagnóstico de epilepsia ou outros distúrbios convulsivos e diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa, uma vez que foi observada alta incidência de convulsões nestes pacientes quando a bupropiona foi administrada.

Wellbutrin® XL não deve ser administrado em pacientes tratados com qualquer outro medicamento que contenha bupropiona, uma vez que a incidência das convulsões é dose-dependente.

É contraindicada a administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou o uso associado de bupropiona dentro de até 14 dias após a interrupção do tratamento com IMAOs.

Wellbutrin® XL é contraindicado em pacientes em processo de descontinuação abrupta do uso de sedativos ou álcool.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Wellbutrin® XL não deve ser utilizado concomitantemente com outros medicamentos que contenham bupropiona.

Convulsões

A dose recomendada de **Wellbutrin® XL** não deve ser excedida, uma vez que a bupropiona está associada a risco de convulsão dose-dependente. A incidência de convulsões com **Wellbutrin® XL** em doses maiores que 300 mg/dia é de aproximadamente 0,1%.

O risco de convulsão decorrente do uso de bupropiona parece estar fortemente associado a fatores de risco predisponentes. Portanto, **Wellbutrin® XL** deve ser administrado com extrema precaução em pacientes com uma ou mais condições predisponentes que possam baixar o limiar de convulsão. Estas incluem:

- histórico de traumatismo craniano;
- tumor no sistema nervoso central;
- histórico de convulsões;
- administração concomitante de medicamentos que baixem o limiar da convulsão.

Além disso, os cuidados devem ser redobrados em circunstâncias clínicas associadas ao aumento do risco de convulsões. Estas incluem abuso de álcool ou sedativos (ver Contraindicações), diabetes tratado com hipoglicemiantes ou insulina e uso de estimulantes ou produtos anorexígenos.

Wellbutrin® XL deve ser descontinuado e não deve ser reiniciado em pacientes que apresentem convulsão durante o tratamento.

Reações de hipersensibilidade

Wellbutrin® XL deve ser suspenso imediatamente em pacientes que apresentem reações de hipersensibilidade durante o tratamento (ver Reações Adversas). Os médicos devem estar cientes de que os sintomas podem permanecer, mesmo após a suspensão do medicamento. Portanto, um monitoramento clínico adequado deve ser providenciado.

Insuficiência hepática

No fígado, a bupropiona é extensamente metabolizada em metabólitos ativos, que serão posteriormente metabolizados. Não existe diferença estatisticamente significativa na farmacocinética da bupropiona entre pacientes com cirrose hepática moderada e voluntários saudáveis. Entretanto, os níveis plasmáticos de bupropiona apresentaram maior variabilidade entre pacientes individuais. Portanto, **Wellbutrin® XL** deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática, e a redução na frequência das doses deve ser considerada em pacientes com cirrose hepática leve a moderada (ver Posologia e Modo de Usar e Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Wellbutrin® XL deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave. Nestes pacientes, a frequência das doses deverá ser reduzida, uma vez que níveis sanguíneos de bupropiona podem mostrar-se substancialmente aumentados, podendo ocorrer acúmulo da substância numa extensão maior do que a usual (ver Posologia e Modo de Usar e Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Todos os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados, em virtude da possibilidade de efeitos adversos, que podem indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos, como insônia, boca seca e convulsões.

Insuficiência renal

Após a passagem pelo fígado, a bupropiona é metabolizada, e os metabólitos ativos serão posteriormente metabolizados e excretados pelos rins. Portanto, os pacientes com insuficiência renal devem iniciar o tratamento com doses e/ou frequência reduzidas, uma vez que tanto a bupropiona quanto seus metabólitos tendem a se acumular numa extensão maior do que a usual nestes indivíduos. O paciente deve ser cuidadosamente monitorado em relação às possíveis reações adversas (por exemplo: insônia, boca seca e convulsões), que poderiam indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos.

Idosos

A experiência clínica com a bupropiona não demonstrou qualquer diferença na tolerabilidade entre pacientes idosos e outros pacientes. Entretanto, a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos à bupropiona não pode ser ignorada. Por isso, podem necessitar de redução da dosagem e/ou da frequência das doses (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Crianças e adolescentes menores de 18 anos

O tratamento com antidepressivos está associado ao aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças e adolescentes com desordem depressiva principal e outras desordens psiquiátricas.

Agravamento clínico e risco de suicídio associados a transtornos psiquiátricos

Os pacientes com depressão podem experimentar agravamento dos sintomas depressivos e/ou o aparecimento de ideação e comportamentos suicidas (suicidalidade), quer estejam ou não tomando medicações antidepressivas. Esse risco persiste até que ocorra remissão significativa. Como há a possibilidade de que não ocorra melhora durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser rigorosamente monitorados para detecção de agravamento clínico (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e suicidalidade, principalmente no início de um ciclo de tratamento ou nas ocasiões de mudança da dose, seja aumento ou diminuição. Segundo a experiência clínica geral com todos os tratamentos antidepressivos, o risco de suicídio pode aumentar nos estágios iniciais de recuperação.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

Pacientes com histórico de comportamento e pensamentos suicidas, adultos jovens e aqueles pacientes que exibem grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento correm maior risco de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, e devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

Além disso, uma meta-análise de ensaios clínicos de medicamentos antidepressivos controlados por placebo em adultos com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos mostraram aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas associados com uso de antidepressivos em comparação ao placebo nos pacientes com menos de 25 anos.

Os pacientes (e as pessoas que cuidam deles) devem ser alertados sobre a necessidade de estarem atentos para qualquer agravamento da doença (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de ideação/comportamento suicidas ou pensamentos sobre ferir a si mesmos e devem buscar assistência médica imediatamente se esses sintomas surgirem.

Deve-se reconhecer que o início de alguns sintomas neuropsiquiátricos podem estar relacionados tanto com a doença subjacente ou com a terapia medicamentosa (ver Sintomas neuropsiquiátricos incluindo mania e o transtorno bipolar, abaixo e Reações Adversas).

Pode ser necessário considerar a alteração do regime terapêutico, assim como a possível descontinuação da medicação, em pacientes que apresentaram agravamento clínico (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e/ou aparecimento de ideias e comportamentos suicidas, especialmente se estes sintomas forem graves, abruptos no início, ou se não faziam parte dos sintomas apresentados inicialmente pelo paciente.

Sintomas neuropsiquiátricos, incluindo mania e transtorno bipolar.

Sintomas neuropsiquiátricos foram relatados (ver Reações Adversas). Em particular, sintomas psicóticos e maníacos têm sido observados, principalmente em pacientes com histórico de doenças psiquiátricas. Além disso, um episódio depressivo maior pode ser a manifestação inicial do transtorno bipolar. Em geral, considera-se (embora isso não tenha sido estabelecido em estudos controlados) que tratar esse episódio com um antidepressivo como monoterapia pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio misto/maníaco em pacientes com risco de apresentar transtorno bipolar. Dados clínicos limitados sobre o uso de bupropiona em combinação com estabilizadores do humor em pacientes com histórico de transtorno bipolar sugerem baixo índice de mudança para mania. Antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes devem ser adequadamente avaliados para determinar se correm risco de apresentar um transtorno bipolar. Essa avaliação deve englobar histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

Doença cardiovascular

É limitada a experiência clínica com o uso de bupropiona para tratar depressão em pacientes com doença cardiovascular. Deve-se ter cautela se Wellbutrin® XL for usado nestes pacientes. No entanto, bupropiona demonstrou ser bem tolerada em um estudo para interrupção do tabagismo em pacientes com doença cardiovascular isquêmica.

Pressão arterial

Em um estudo com indivíduos não-deprimidos (incluindo fumantes e não-fumantes) com hipertensão de Estágio I não-tratada, bupropiona não produziu efeito estatisticamente significativo sobre a pressão arterial. No entanto, relatos espontâneos de aumento da pressão arterial (algumas vezes, severo) foram recebidos (ver Reações Adversas), e o uso concomitante de bupropiona e um Sistema Transdérmico de Nicotina pode resultar em elevações da pressão arterial (ver Interações Medicamentosas).

Vias de administração inadequadas

A bupropiona é destinada apenas para uso oral. A inalação de comprimidos triturados ou a injeção de bupropiona dissolvida foram relatadas, podendo levar a uma rápida liberação e absorção, além de potencial overdose. Convulsões e/ou casos de morte foram relatados quando a bupropiona foi administrada por via intranasal ou por injeção parenteral.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Como ocorre com outras substâncias que atuam no sistema nervoso central, a bupropiona pode afetar a capacidade de desenvolver tarefas que requeiram raciocínio, habilidade cognitivas e motoras. Desta forma, os pacientes devem ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que Wellbutrin® XL não afetou adversamente seu desempenho.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da bupropiona na fertilidade humana. Um estudo de reprodução em ratas não apresentou evidências de alteração da fertilidade em doses de até 7 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m².

Gravidez

Alguns estudos epidemiológicos sobre os resultados da gravidez após a exposição materna à bupropiona no primeiro trimestre têm relatado uma associação com o aumento do risco de algumas malformações congênitas cardiovasculares. Estes resultados não são consistentes em todos os estudos. O médico deverá ponderar a opção de tratamentos alternativos em mulheres que estão grávidas ou que estão planejando engravidar, e só devem prescrever bupropiona se os benefícios esperados forem maiores que os riscos potenciais.

A proporção de defeitos cardíacos congênitos observada prospectivamente em gestações com exposição pré-natal à bupropiona no primeiro trimestre no Registro Internacional de Gravidez (*International Pregnancy Registry*) foi 9/675 (1,3%).

Um estudo retrospectivo de banco de dados de atendimento incluiu 7.005 bebês. Segundo esses dados, entre os bebês de mulheres que fizeram uso de bupropiona no primeiro trimestre de gravidez (n=1.213 bebês) a frequência de malformações congênitas foi de 2,3% e a de malformações cardiovasculares de 1,1%. Entre os bebês daquelas que nesse mesmo período de gestação tomaram outros antidepressivos (n=4.743 bebês), as proporções foram as mesmas: 2,3% e 1,1%, respectivamente. Os índices referentes aos bebês cujas mães só usaram bupropiona após o primeiro trimestre de gravidez (n=1.049 bebês) foram de 2,2% e 1%.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

Em uma análise retrospectiva de caso-controle, utilizando dados do Estudo Nacional de Prevenção de malformações congênitas (*National Birth Defects Prevention Study*), tinham 12.383 casos de recém-nascido e 5.869 recém-nascidos de controle. Uma associação estatisticamente significativa foi observada entre a ocorrência de um defeito de escoamento do trato cardíaco esquerdo na criança e o autorrelato do uso de bupropiona materna no início da gravidez (n = 10; OR ajustado = 2,6 IC 95% 1,2, 5,7). Nenhuma associação foi observada entre o uso de bupropiona materna e qualquer outro tipo de defeito cardíaco ou todas as categorias de defeitos cardíacos combinados.

Uma recente análise de um caso-controle relatado a partir do *Slone Epidemiology Center Birth Defects* incluía 7.913 casos de recém-nascidos com defeitos cardíacos e 8.611 controles. Este não encontrou nenhum aumento estatisticamente significativo de defeitos de escoamento do trato cardíaco esquerdo com o uso de bupropiona materna (n = 2; OR ajustado = 0,4, IC 95% 0,1, 1,6). No entanto, uma associação estatisticamente significativa foi observada para os defeitos do septo ventricular (n = 17; ajustado OR = 2,5 IC 95% 1,3, 5,0) após o uso de bupropiona durante o primeiro trimestre.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Foi demonstrado que a bupropiona e seus metabólitos são excretados pelo leite materno. Portanto, devido às potenciais reações adversas, recomenda-se que mães que estejam recebendo tratamento com **Wellbutrin® XL** não amamentem.

Este produto contém bupropiona, que está incluída na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping.

Este medicamento pode causar doping.

Carcinogênese/mutagênese

Estudos de oncogenicidade em ratos e camundongos confirmaram a ausência de carcinogenicidade nestas espécies.

Toxicologia animal e/ou farmacológica

Alterações hepáticas foram observadas em estudos com animais, mas estes refletem a ação de um indutor de enzima hepática. No homem, em doses clínicas, não há nenhuma evidência de qualquer indução enzimática, o que sugere que os achados hepáticos em animais de laboratório têm apenas importância limitada na evolução e avaliação do risco da bupropiona.

Teratogenicidade

Não há evidências de teratogenicidade em ratos ou coelhos em doses de até 11 e 7 vezes a dose humana máxima recomendada, com base em mg/m², respectivamente (a exposição em altas doses em um dos estudos com ratos, a 300 mg/kg/dia, foi 1,7 vezes a dose humana, com base nos valores de ASC no estado de equilíbrio). Em coelhos, um leve aumento em alterações no esqueleto (aumento da incidência de variação anatômica comum de uma costela torácica acessória e ossificação tardia de falanges) foi observado em doses aproximadamente iguais à dose máxima humana ou superiores, e o peso fetal diminuiu em doses maternas tóxicas. Em exposições de até 7 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m², nenhum evento adverso foi observado nos descendentes de ratos em que a bupropiona foi administrada antes do acasalamento e durante a gravidez e lactação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* indicam que a bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, principalmente através do citocromo P450 2B6 (CYP2B6) (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). Deve-se ter cuidado ao administrar **Wellbutrin® XL** concomitantemente com drogas que afetam a isoenzima CYP2B6, como orfenadrina, ciclofosfamida, isofosfamida, triclopodina e clopidogrel.

Embora a bupropiona não seja metabolizada pela isoenzima CYP2D6, estudos *in vitro* com citocromos P450 humanos têm demonstrado que a bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores da via CYP2D6. Em um estudo de farmacocinética em humanos, a administração de bupropiona aumentou os níveis plasmáticos da desipramina. Este efeito foi mantido por pelo menos sete dias após a última dose de bupropiona. A terapia concomitante com drogas predominantemente metabolizadas por esta isoenzima (como betabloqueadores, antiarrítmicos, ISRSs, TCAs, antipsicóticos) deve ser iniciada pela dose inferior, segundo a faixa de doses da medicação concomitante. Se **Wellbutrin® XL** for adicionado ao tratamento em pacientes que já estejam recebendo drogas metabolizadas pela isoenzima CYP2D6, deve ser considerada a redução da dose da medicação original, particularmente para aquelas medicações concomitantes com estreito índice terapêutico (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Drogas que requerem ativação metabólica pelo CYP2D6, a fim de serem eficazes (por exemplo, tamoxifeno), podem ter uma eficácia reduzida quando administradas concomitantemente com inibidores da CYP2D6, como a bupropiona

Embora o citalopram (um ISRS) não seja primariamente metabolizado pelo CYP2D6, em um estudo, a bupropiona aumentou a C_{máx} e a ASC do citalopram em 30% e 40%, respectivamente.

Uma vez que a bupropiona é extensamente metabolizada, a coadministração com drogas capazes de induzir o metabolismo (como carbamazepina, fenobarbitona, fenitoína, ritonavir e efavirenz) ou inibi-lo pode afetar sua atividade clínica.

Em uma série de estudos com pacientes sadios, ritonavir (100 mg, duas vezes ao dia, ou 600 mg, duas vezes ao dia) ou ritonavir 100 mg associado a lopinavir 400 mg, duas vezes ao dia, reduziu a exposição da bupropiona e de seus principais metabólitos de maneira dose-dependente em aproximadamente 20% a 80%. De modo similar, efavirenz 600 mg, uma vez por dia por duas semanas, reduziu a

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

exposição da bupropiona e de seus principais metabólitos de maneira dose-dependente em aproximadamente 55%. Acredita-se que esse efeito do ritonavir/lopinavir e do efavirenz ocorra devido à indução do metabolismo da bupropiona. Pacientes que estejam recebendo qualquer uma dessas drogas associadas à bupropiona podem precisar de doses maiores de bupropiona, mas a dose máxima recomendada não deve ser excedida.

Mesmo não havendo estudos clínicos que identifiquem interações farmacocinéticas entre a bupropiona e o álcool, existem raros relatos de eventos adversos neuropsiquiátricos ou redução da tolerância alcoólica em pacientes que fazem uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento. O consumo de álcool durante o tratamento deve ser minimizado ou evitado.

Dados clínicos limitados sugerem uma alta incidência de eventos adversos neuropsiquiátricos em pacientes que receberam bupropiona juntamente com levodopa ou amantadina. A administração concomitante de **Wellbutrin® XL** em pacientes que tomam levodopa ou amantadina deve ser feita com cautela.

O uso concomitante de **Wellbutrin® XL** e Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN) pode resultar na elevação da pressão sanguínea.

Doses orais múltiplas de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos sobre a farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos e mostraram apenas um ligeiro aumento na área sob a curva (ASC) de lamotrigina glicuronídeo.

A coadministração de digoxina com bupropiona pode diminuir os níveis de digoxina.

A ASC_{0-24h} de digoxina diminuiu 1,6 vezes e o *clearance* renal aumentou 1,8 vezes em um estudo com voluntários saudáveis.

Testes laboratoriais

Bupropiona tem demonstrado interferir em testes usados para detecção de drogas em urina, podendo resultar em falsos positivos, particularmente para anfetaminas. Um método laboratorial alternativo mais específico deve ser utilizado para confirmar um resultado positivo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o produto em sua embalagem original e em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico e características organolépticas

Comprimido redondo, branco-amarelado a amarelo pálido, gravado “GS5FV” em tinta preta em uma face e liso na outra face. Algumas vezes **Wellbutrin® XL** pode estar com um cheiro diferente do original. Isso não altera sua função terapêutica. Isto é normal, logo, o comprimido deve continuar a ser tomado normalmente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de **Wellbutrin® XL** devem ser engolidos inteiros. Os comprimidos não podem ser partidos, triturados ou mastigados, pois isto pode ocasionar aumento no risco de efeitos adversos, incluindo convulsões.

Wellbutrin® XL pode ser administrado com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Adultos

A dose diária máxima de **Wellbutrin® XL** é 300 mg.

Deve haver um intervalo de pelo menos 24 horas entre doses sucessivas.

Insônia é um efeito adverso muito comum, frequentemente transitório, e pode ser reduzido evitando-se a administração do medicamento próxima ao horário de dormir (contanto que haja o intervalo de, no mínimo, 24 horas entre as doses) ou, se clinicamente indicado, reduzir a dose.

– Tratamento inicial:

A dose inicial é de 150 mg, administrada como dose única diária, pela manhã. Pacientes que não estão respondendo adequadamente à dose de 150 mg/dia podem se beneficiar com um aumento para a dose adulta usual de 300 mg/dia, administrada pela manhã. A dose diária máxima é de 300 mg, uma vez ao dia.

O início da ação da bupropiona foi observado no período de 14 dias após o início do tratamento.

O efeito antidepressivo completo do **Wellbutrin® XL** pode não ser evidente até depois de algumas semanas de tratamento, assim como acontece com quase todos os antidepressivos.

Pacientes que estavam em tratamento com **Wellbutrin® SR**:

Quando se altera o tratamento de pacientes de **Wellbutrin® SR** para os comprimidos de **Wellbutrin® XL**, deve-se administrar, quando possível, a mesma dose máxima diária. Os pacientes que estão atualmente sendo tratados com 300 mg/dia de **Wellbutrin® SR** (por exemplo, 150 mg duas vezes ao dia) podem ter a terapia trocada para 300 mg de **Wellbutrin® XL** uma vez por dia.

– **Terapêutica de manutenção:**

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

Considera-se que episódios agudos de depressão necessitam de seis meses ou mais de tratamento com drogas antidepressivas. **Wellbutrin® XL** (300 mg/dia) tem demonstrado eficácia durante tratamentos prolongados (estudos com até um ano de duração).

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos

Não é indicado o uso de **Wellbutrin® XL** em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade (ver Advertências e Precauções). A segurança e eficácia do **Wellbutrin® XL** comprimidos em pacientes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

Idosos:

Uma maior sensibilidade de alguns idosos à bupropiona não pôde ser descartada. Assim, a redução na frequência e/ou na dose pode ser necessária. (ver Advertências e Precauções).

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Wellbutrin® XL deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Faça à maior variação da farmacocinética em pacientes com cirrose hepática leve a moderada, deve ser considerada a redução na frequência da dosagem (ver Advertências e Precauções). Nestes casos, **Wellbutrin® XL** deve ser usado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave. Nestes pacientes, a dose não deve exceder 150 mg em dias alternados (ver Advertências e Precauções).

Uso em pacientes com insuficiência renal:

O tratamento de pacientes com insuficiência renal deve ser iniciado com frequência e/ou dose reduzidas, uma vez que a bupropiona e seus metabólitos ativos podem se acumular nestes pacientes mais que o normal. (ver Advertências e Precauções).

Este medicamento não deve ser partido, triturado ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados abaixo fornecem informações sobre as reações adversas, identificadas em estudos clínicos, listadas por frequência das reações.

Reações muito comuns (>1/10): insônia, cefaleia, boca seca, transtornos gastrintestinais como náusea e vômito.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): reações de hipersensibilidade, como urticária, anorexia, agitação, ansiedade, tremor, vertigem, transtornos no paladar, transtornos na visão, tinnito, aumento da pressão sanguínea (em alguns casos, grave), calor e rubor, dor abdominal, constipação, *rash* (erupções cutâneas), prurido, sudorese, febre, dores no peito, astenia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): perda de peso, depressão, confusão mental, taquicardia, distúrbios de concentração.

Reação rara (>1/10.000 e <1.000): convulsões (ver Advertências e Precauções).

Reações muito raras (<1/10.000): Reações de hipersensibilidade mais graves, incluindo angioedema, dispneia, broncoespasmo e choque anafilático; artralgia, mialgia e febre também foram relatadas em associação com *rash* e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia. Esses sintomas podem lembrar a Doença do soro. Agressão, hostilidade, irritabilidade, inquietação, alucinações, sonhos anormais, despersonalização, delírio, ideação paranoide; alterações da glicemia, hiponatremia; distonia, ataxia, parkinsonismo, alterações na coordenação motora, alterações de memória, parestesias, síncope; palpitações; vasodilatação, hipotensão postural; elevação no nível de enzimas hepáticas, icterícia, hepatite; eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson; movimentos involuntários; aumento da frequência urinária ou retenção urinária; incontinência urinária.

Dados pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o uso pós-aprovação de **Wellbutrin® XL**. Uma vez que essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população com tamanho incerto, nem sempre é possível estimar a frequência ou estabelecer uma relação de exposição à droga.

Gerais: artralgia, mialgia e febre com erupção cutânea e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia. Estes sintomas podem assemelhar-se à doença do soro (ver Advertências e Precauções);

Cardiovascular: hipertensão (em alguns casos grave), hipotensão ortostática, bloqueio cardíaco de terceiro grau;

Endócrino:

Endócrino: síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, hiperglicemia e hipoglicemia;

Gastrointestinal: esofagite e hepatite;

Circulatório e linfático: equimose, leucocitose, leucopenia e trombocitopenia. Alterações no INR e/ou TP, raramente associadas a complicações hemorrágicas ou trombóticas, foram observadas quando a bupropiona foi coadministrada com varfarina;

Músculo-esquelético: rigidez muscular/ rabdomiólise e fraqueza muscular;

Sistema nervoso: agressão, coma, suicídio completo, delírio, sonhos anormais, ideias paranóicas, parestesia, inquietação, tentativa de suicídio e discinesia tardia desmascarada;

Pele e anexos da pele: síndrome de Stevens –Johnson, angioedema, dermatite esfoliativa e urticária;

Sentidos especiais: tinnito e aumento da pressão intraocular.

Atenção: este é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações de Eventos adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Foram descritos casos de ingestão aguda de doses até 10 vezes maiores que as doses terapêuticas máximas. Além dos eventos descritos no item Reações adversas, a superdosagem tem ocasionado sintomas que incluem sonolência, redução do nível de consciência e alterações ECGs, tais como distúrbios de condução (incluindo prolongamento do intervalo QRS) e arritmias. Foram relatados alguns casos que resultaram em morte.

Tratamento: na ocorrência de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado. ECG e sinais vitais devem ser monitorados.

É necessário assegurar oxigenação e ventilação adequadas. O uso de carvão ativado também é recomendado. Não se conhece nenhum antídoto específico para a bupropiona. O gerenciamento futuro deve ser feito de acordo com as indicações clínicas e as recomendações do centro de toxicologia de referência, quando disponível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0238

Farm. Resp.: Edilson da Silva Oliveira
CRF-RJ Nº 18875

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Fabricado por: Bausch Health Companies Inc.
100 Lifesciences Parkway, Steinbach, MB, R5G 1Z7,- Canadá.

Embalado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36, 23843, Bad Oldesloe – Alemanha

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

L1298_Wellbutrin XL_com rev_GDS_27_IPI_11

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/05/2019.



Modelo de texto de bula – Paciente

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Wellbutrin® XL
cloridrato de bupropiona

APRESENTAÇÕES

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada contém 150 mg ou 300 mg de cloridrato de bupropiona, apresentados em embalagens contendo 7 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Wellbutrin® XL** contém:

cloridrato de bupropiona.....150 mg

Excipientes q.s.p.1 comprimido

*álcool polivinílico, gliceril behenato, etilcelulose, povidona, macrogol, eudragit L-30 D-55, dióxido de silício, citrato de trietila, álcool etílico, álcool isopropílico, tinta de impressão preta (verniz shellac, álcool isopropílico, óxido de ferro preto, álcool n-butílico, propileno glicol e hidróxido de amônia) e água purificada**.

**removida durante o processo

Cada comprimido de **Wellbutrin® XL** 300 mg contém:

cloridrato de bupropiona..... 300 mg

Excipientes* q.s.p.1 comprimido

*álcool polivinílico, gliceril behenato, etilcelulose, povidona, macrogol, eudragit L-30 D-55, dióxido de silício, citrato de trietila, álcool etílico, álcool isopropílico, tinta de impressão preta (verniz shellac, álcool isopropílico, óxido de ferro preto, álcool n-butílico, propileno glicol e hidróxido de amônia) e água purificada**.

**removida durante o processo

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Wellbutrin® XL é um medicamento indicado para tratar depressão.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Wellbutrin® XL é um medicamento que contém bupropiona. O mecanismo exato de ação da bupropiona, assim como o de muitos antidepressivos, é desconhecido. Presume-se que o **Wellbutrin® XL** interaja com substâncias químicas no cérebro (neurotransmissores) relacionadas à depressão, chamadas noradrenalina e dopamina.

Pode ser que você demore a se sentir melhor. Em alguns casos, pode levar semanas ou meses, até que o medicamento faça efeito completamente.

Quando você começar se sentir melhor, seu médico pode recomendar que você continue tomando **Wellbutrin® XL** para prevenir o retorno da depressão.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Não use **Wellbutrin® XL** se você:

- é alérgico ao **Wellbutrin® XL**, à bupropiona, ou a qualquer outro componente deste medicamento;
- está tomando outros medicamentos que contenham bupropiona;
- tem menos de 18 anos;

Modelo de texto de bula – Paciente

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

-
- recebeu diagnóstico de epilepsia ou outros transtornos convulsivos;
 - tem ou já teve algum distúrbio de alimentação (por exemplo, bulimia ou anorexia);
 - é um usuário crônico de álcool que parou de beber há pouco tempo, ou está tentando parar;
 - parou recentemente de usar tranquilizantes ou sedativos, ou se você vai parar de usá-los enquanto usa **Wellbutrin® XL**;
 - está tomando ou tomou, nos últimos 14 dias, outros medicamentos para depressão ou Doença de Parkinson, chamados inibidores da MAO.

Se alguma das situações acima se aplica a você, fale com seu médico imediatamente, ANTES de usar **Wellbutrin® XL**.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Wellbutrin® XL não é indicado para menores de 18 anos, pois não foi adequadamente estudado neste grupo de paciente. Quando menores de 18 anos tomam antidepressivos, eles apresentam um maior risco de pensamentos e comportamentos suicidas.

Fale com seu médico se você:

- já apresentou ou apresenta comportamento ou pensamentos suicidas;
- tem problemas nos rins ou no fígado, pois pode ser necessário um ajuste de dose e monitoramento do tratamento de perto;
- tem ou teve algum outro problema psiquiátrico além de depressão, pois algumas pessoas podem apresentar alucinações ou delírios;- tem mais de 65 anos, pois pode ser necessário um ajuste de dose e monitoramento do tratamento de perto;
- está grávida ou pretendendo engravidar.

Se alguma das situações acima se aplica a você, fale com seu médico ANTES de tomar **Wellbutrin® XL**. Ele pode fazer alguma recomendação especial ou indicar outro tratamento.

Convulsões/ataque epilético

Wellbutrin® XL pode causar convulsões em aproximadamente 1 de 1000 pessoas. Os sintomas do ataque epilético incluem convulsões e perda de consciência. A pessoa pode ficar confusa e não se lembrar do que aconteceu.

Convulsões são mais prováveis de acontecer no caso de alta ingestão de **Wellbutrin® XL**.

Se você tiver uma convulsão, avise seu médico assim que possível. Não tome mais comprimidos.

Pode haver risco maior que o normal de você ter uma convulsão se você:

- toma outros medicamentos que aumentam as chances de ter convulsão;
- está tomando tranquilizantes ou sedativos, ou for parar de tomá-los enquanto estiver usando **Wellbutrin® XL**;
- toma estimulantes ou outros medicamentos para controlar o peso ou o apetite;
- ingere grandes quantidades de bebidas alcoólicas regularmente;
- tem diabetes, e em razão disso, usa insulina ou comprimidos para reduzir a taxa de açúcar no sangue;
- já teve um trauma grave na cabeça;
- já teve um ataque epilético ou uma convulsão no passado;
- tem um tumor no cérebro.

Se alguma das situações acima se aplica a você, fale com seu médico imediatamente, ANTES de usar **Wellbutrin® XL**.

Pressão sanguínea alta

Modelo de texto de bula – Paciente

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

Algumas pessoas podem ter aumento uma pressão sanguínea que necessita de tratamento. Se você apresenta pressão alta, esta pode piorar. Isto é mais provável de acontecer caso utilize adesivos de nicotina como auxílio para parar de fumar.

Transtorno bipolar (oscilações extremas de humor):

Se você tem transtorno bipolar, **Wellbutrin® XL** pode trazer um episódio desta doença. Procure o seu médico para aconselhamento se isso acontecer com você.

Pensamentos de suicídio ou piora na sua condição

As pessoas que estão deprimidas, às vezes podem ter pensamentos de autoagressão ou suicídio. Estes pensamentos podem aumentar no início do tratamento com antidepressivos, pois estes medicamentos necessitam de tempo para fazerem efeito.

Você pode ser mais propenso a pensar assim:

- se você já teve pensamentos de autoagressão ou suicídio anteriormente;
- se você tiver menos de 25 anos.

Se você tiver pensamentos de autoagressão ou suicídio, contate o seu médico ou vá a um hospital imediatamente.

Wellbutrin® XL deve ser usado somente por via oral. A inalação de comprimidos triturados ou a injeção do medicamento dissolvido podem afetar a absorção e liberação do medicamento, além do potencial risco de overdose. Foram relatados casos de morte e/ou convulsões quando **Wellbutrin® XL** foi inalado ou injetado.

Habilidade de dirigir e operar máquinas

Se **Wellbutrin® XL** faz você sentir vertigens ou com a cabeça leve, não dirija ou opere máquinas.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez e lactação

Se você estiver grávida, ou pensa que pode estar, ou se você está planejando engravidar não tome **Wellbutrin® XL** sem falar com o seu médico. O seu médico irá considerar o benefício para você e o risco para seu bebê de tomar **Wellbutrin® XL** enquanto estiver grávida. Alguns, mas não todos os estudos relataram um aumento no risco de defeitos congênitos, particularmente defeitos cardíacos, em bebês cujas mães estavam tomando **Wellbutrin® XL**. Não se sabe se estes defeitos são devido à utilização de **Wellbutrin® XL**.

Demonstrou-se que a bupropiona e seus metabólitos são excretados pelo leite materno; portanto, devido às potenciais reações adversas, recomenda-se que mães que estejam sob tratamento com **Wellbutrin® XL** não amamentem.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este produto contém bupropiona, que está incluída na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping.

Este medicamento pode causar doping.

Pacientes idosos

Acredita-se que alguns idosos possam ser mais sensíveis ao tratamento com **Wellbutrin® XL**. Portanto, seu médico deve avaliar a necessidade de redução na frequência e/ou dose.

Interações Medicamentosas

Modelo de texto de bula – Paciente

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

Se você está tomando outros medicamentos, fitoterápicos (medicamentos à base de ervas) ou vitaminas, incluindo produtos que tenha comprado por conta própria, sem indicação do seu médico, avise-o. Ele pode alterar sua dose ou sugerir uma mudança nas suas outras medicações.

Se você tem tomado, nos últimos 14 dias, outros medicamentos para depressão chamados de inibidores da MAO, avise seu médico ANTES de usar **Wellbutrin® XL**.

Alguns medicamentos não devem ser misturados com **Wellbutrin® XL**, pois podem aumentar as chances de convulsões ou de outros efeitos colaterais.

Pode haver risco maior que o normal de outros efeitos colaterais se você:

- tomar alguns outros medicamentos para depressão ou outros problemas psiquiátricos;
- tomar medicamentos para tratar Doença de Parkinson (levodopa, amantadina ou orfenadrina);
- tomar medicamentos para epilepsia (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital);
- tomar ciclofosfamida, ifosfamida ou tamoxifeno, normalmente usadas para tratar câncer;
- tomar medicamentos para tratar problemas cardíacos ou infarto, como ticlopidina ou clopidogrel;
- tomar alguns tipos de betabloqueadores (medicamento para controlar a pressão arterial);
- tomar medicamentos para arritmia cardíaca;
- tomar ritonavir ou efavirenz, medicamentos para HIV;
- usar adesivos de nicotina para parar de fumar.

Se alguma das situações acima se aplica a você, fale com seu médico imediatamente, ANTES de usar **Wellbutrin® XL**.

A coadministração de **Wellbutrin® XL** com digoxina, utilizada para problemas no coração, pode diminuir os níveis de digoxina.

Bebidas alcoólicas

Algumas pessoas podem se sentir mais sensíveis ao álcool enquanto usam **Wellbutrin® XL**. Seu médico pode sugerir que você não beba (cerveja, vinho ou destilados) enquanto está sob tratamento com **Wellbutrin® XL**, ou que você beba muito pouco. Mas se você tem o costume de beber muito, não pare repentinamente, pois pode ser perigoso. Converse com seu médico sobre isso antes de usar **Wellbutrin® XL**.

Testes laboratoriais

Wellbutrin® XL pode interferir no resultado de alguns testes laboratoriais usados para detectar drogas na urina. Se você for realizar algum teste laboratorial, avise ao seu médico, hospital ou laboratório que está utilizando **Wellbutrin® XL**.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação

Mantenha o produto em sua embalagem original e em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos e características organolépticas

Comprimido redondo, branco-amarelado a amarelo pálido, gravado “GS5FV” em tinta preta em um lado e liso no outro lado. Algumas vezes, **Wellbutrin® XL** pode estar com um cheiro diferente do original. Isso não altera sua função terapêutica. Continue a tomar a medicação normalmente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Modelo de texto de bula – Paciente

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Posologia

A dose usual recomendada para a maioria dos adultos é de um comprimido de 150 mg pela manhã. Seu médico pode aumentar sua dose para 300 mg pela manhã, caso sua depressão não melhore após várias semanas.

Não tome mais que uma dose por dia. As doses devem ser tomadas com pelo menos 24 horas de intervalo.

Seu médico pode alterar sua dose:

- se você tem alterações nos rins ou no fígado;
- se você tem mais de 65 anos.

A dose máxima diária é de 300 mg.

Modo de uso

O comprimido deve ser engolido inteiro, com um pouco de água. Não mastigue nem parta o comprimido.

Sempre use **Wellbutrin® XL** conforme seu médico receitou. As doses descritas acima são as usuais, mas a recomendação de seu médico é específica para você.

Somente você e seu médico podem decidir por quanto tempo você deve tomar **Wellbutrin® XL**. Pode ser que demore semanas ou meses até que você observe alguma melhora. Discuta seus sintomas com seu médico regularmente, para decidir por quanto tempo você deverá usar **Wellbutrin® XL**. Mesmo quando você começar a se sentir melhor, seu médico pode recomendar que você continue a usar **Wellbutrin® XL** para prevenir que a depressão volte.

Pacientes que estavam em tratamento com Wellbutrin® SR

A dose diária deve ser mantida a mesma. Pacientes que eram tratados com dose diária de 300mg de **Wellbutrin® SR** (por exemplo, 150mg duas vezes ao dia) podem ser tratados com **Wellbutrin® XL** 300mg uma vez ao dia.

O comprimido de **Wellbutrin® XL** é revestido por uma membrana que possui a função de liberar lentamente o medicamento no seu corpo. Você pode notar algo em suas fezes, que se parece com o comprimido, o que é normal. Isto é somente a membrana sendo eliminada, após a passagem do comprimido pelo seu corpo.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer uma dose, espere e tome a próxima dose no horário normal. Não tome uma dose para compensar a que você esqueceu. Caso sinta algum sintoma ao esquecer uma dose, converse com seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A maioria das pessoas que usa este medicamento não relata problemas. Mas como acontece com todos os medicamentos, algumas pessoas podem apresentar efeitos colaterais.

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- insônia. O efeito colateral mais comum em pessoas que usam **Wellbutrin® XL** é a dificuldade para dormir. Se você achar que o seu sono está alterado, tente não tomar **Wellbutrin® XL** próximo da hora de dormir;
- dores de cabeça, boca seca;
- enjoo, vômito.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações alérgicas: placas vermelhas pelo corpo, bolhas ou urticária (coceira) na pele. Algumas reações alérgicas desse tipo podem precisar de tratamento hospitalar, principalmente se você sentir dor na garganta ou nos olhos;

Modelo de texto de bula – Paciente

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

-
- febre, tontura, suor excessivo, calafrios;
 - tremores, fraqueza, cansaço, dor no peito;
 - sensação de ansiedade, agitação, dor abdominal;
 - constipação (Prisão de ventre);
 - sensação de mudança no gosto da comida, perda de apetite;
 - aumento da pressão sanguínea (que, por vezes, pode ser severa);
 - rubor (vermelhidão);
 - zumbido no ouvido, alterações visuais.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- perda de peso;
- depressão, confusão, dificuldade de concentração;
- batimento cardíaco acelerado.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- convulsões ou ataques epilépticos. Aproximadamente 1 (uma) em cada 1.000 pessoas que tomam a dose máxima de Wellbutrin® XL está sob risco de ter convulsão. A chance de acontecer é maior se você tomar uma grande quantidade, associar o uso a certos medicamentos, ou se já apresenta propensão a ter convulsões. Se você está preocupado, converse com seu médico.

Se você tiver uma convulsão, avise seu médico assim que possível. Não tome mais comprimidos.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações alérgicas graves, como angioedema (inchaço localizado na pele), falta de ar, dificuldade para respirar e choque anafilático (reação alérgica grave a uma substância e que pode levar à morte);
- dor muscular ou nas juntas (articulações), e febre, em associação com erupções cutâneas e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia;
- movimentos involuntários, rigidez muscular, espasmos (contrações) musculares, problemas ao andar ou de coordenação motora;
- sensação de inquietação, irritação, hostilidade, agressividade, paranoia, sentimento de estranheza em relação a si mesmo (despersonalização), percebendo ou acreditando em coisas que não estão realmente ali (alucinações/delírios);
- sonhos estranhos, formigamento, dormência, perda de memória;
- palpitações;
- mudanças nos níveis de açúcar no sangue, hiponatremia (diminuição de sódio no sangue);
- colapso ou desmaio;
- vasodilatação;
- amarelamento da pele ou do branco dos olhos (icterícia);
- elevação das enzimas do fígado;
- hepatite;
- vontade de urinar maior ou menor que a usual;
- incontinência urinária (perda involuntária da urina)
- inchaço de pálpebras, lábios ou língua.

Dados pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o uso pós-aprovação de Wellbutrin® XL. Uma vez que essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população com tamanho incerto, nem sempre é possível estimar a frequência ou estabelecer uma relação de exposição à droga .

Gerai: dores nas articulações e músculos, febre com erupções na pele e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia. Estes sintomas podem assemelhar-se à doença do soro;

Cardiovascular: pressão alta (em alguns casos grave), hipotensão ortostática (queda na pressão sanguínea ao levantar) e alterações nos batimentos cardíacos;

Modelo de texto de bula – Paciente

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

Endócrino: alteração na produção do hormônio antidiurético e alterações no açúcar do sangue;

Digestivo: inflamação no esôfago e hepatite;

Circulatório e linfático: presença de manchas roxas na pele, alteração nos níveis de algumas células do sangue, como células brancas e plaquetas. Alterações na coagulação sanguínea foram observadas quando a bupropiona foi coadministrada com varfarina;

Músculo-esquelético: rigidez, lesão e fraqueza muscular;

Sistema nervoso: agressão, coma, suicídio, delírio, sonhos anormais, ideias paranóicas, parestesia (sensações na pele como formigamento, pressão, frio ou queimação nas mãos, braços, ou pés), inquietação e movimentos involuntários;

Pele: síndrome de Stevens –Johnson, alterações na pele como inchaço e descamação, e coceira;

Sentidos especiais: zumbido no ouvido e aumento da pressão nos olhos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração e forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você ingerir muitos comprimidos, pode aumentar as chances de ter uma convulsão ou ataque epilético. Procure imediatamente seu médico ou o hospital mais próximo.

Sintomas

Os sintomas que indicam superdosagem são sonolência, redução do nível de consciência e alteração nos batimentos cardíacos.

Tratamento

Na ocorrência de superdosagem, a hospitalização é recomendada. O ecocardiograma e sinais vitais devem ser monitorados. É necessário assegurar oxigenação e ventilação adequadas. Pode ser indicada lavagem gástrica, se realizada logo após a ingestão do produto. O uso de carvão ativado é também recomendado. Não se conhece antídoto específico para a bupropiona.

Em caso de uso de uma grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0238

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Bausch Health Companies Inc
100 Lifesciences Parkway, Steinbach, MB, R5G 1Z7, – Canadá .

Embalado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36, 23843, Bad Oldesloe – Alemanha

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Modelo de texto de bula – Paciente
Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada

L1298_Wellbutrin XL_com rev_GDS_27_IPI_11

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/05/2019.

